

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 01-290619

(43)Date of publication of application : 22.11.1989

(51)Int.Cl.

A61K 7/16

(21)Application number : 63-120488

(71)Applicant : HOKKAIDO TOGYO KK

(22)Date of filing : 19.05.1988

(72)Inventor : SUZUKI HIROSHI
JIYODO TAKESHI
NAGASAKA NOBUO
KOZAI KATSUYUKI

(54) PRODUCTION OF COMPOSITION FOR ORAL CAVITY

(57)Abstract:

PURPOSE: To obtain a composition for the oral cavity capable of sufficiently exhibiting anticariogenic effects by predissolving a pentacyclic acidic triterpenic compound in a pharmaceutical solvent and mixing the resultant solution with other blending ingredients.

CONSTITUTION: A pentacyclic acidic triterpenic compound (e.g. oleanolic acid or ursolic acid) which is an anticariogenic substance is completely dissolved in a pharmaceutical solvent (e.g. ethanol, glycerol, propylene glycol or menthol) at $\geq 20^{\circ}\text{C}$, preferably $30\text{--}50^{\circ}\text{C}$ temperature and the resultant solution is mixed with other blending ingredients.

LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

⑨ 日本国特許庁(JP)

⑩ 特許出願公開

⑪ 公開特許公報(A) 平1-290619

⑫ Int. Cl.⁴

識別記号

庁内整理番号

⑬ 公開 平成1年(1989)11月22日

A 61 K 7/16

6971-4C

審査請求 有 請求項の数 3 (全5頁)

⑭ 発明の名称 口腔用組成物の製造法

⑮ 特 願 昭63-120488

⑯ 出 願 昭63(1988)5月19日

⑰ 発 明 者	鈴 木	弘	東京都杉並区和泉1丁目28番22号
⑱ 発 明 者	淨 土	武	北海道北見市高米西町9丁目19番地
⑲ 発 明 者	長 坂	信 夫	広島県広島市中区上横町5-7-201
⑳ 発 明 者	番 西	克 之	広島県広島市南区大須賀町17-5 サンポール広交718
㉑ 出 願 人	北海道糖業株式会社		東京都千代田区神田神保町2丁目1番地
㉒ 代 理 人	弁理士 福田 武通		外1名

明 細 書

1. 発明の名称

口腔用組成物の製造法

2. 特許請求の範囲

1) 互腐性酸性トリテルペン化合物を主成分として含有する抗う蝕性口腔用組成物を製造する方法において、互腐性酸性トリテルペン化合物をあらかじめ固態用溶媒に完全に溶解せしめた後、他の配合成分と混合することを特徴とする抗う蝕性口腔用組成物の製造法。

2) 互腐性酸性トリテルペン化合物はオレアノール酸、ウルソール酸の少なくとも一種である請求項第1項の抗う蝕性口腔用組成物の製造法。

3) 溶媒はエタノール、グリセリン、プロピレングリコール、メントールである請求項第1項の抗う蝕性口腔用組成物の製造法。

3. 発明の詳細な説明

(産業上の利用分野)

本発明はう蝕予防の口腔用組成物の製造法に関

し、くわしくは口腔内の微生物、とくに *S. Mutans* の菌体外酵素であるグルコシルトランスフェラーゼ(以下 *Gase* と称する)により生成する歯垢によって進行するう蝕を予防する互腐性酸性トリテルペン化合物を主成分として含有するう蝕予防の口腔用組成物の製造法に関する。

(従来の技術)

う蝕の原因についてはすでに、多くの発表がなされている通り口腔内の微生物、特に *S. Mutans* の菌体外酵素である *Gase* によって食物中の蔗糖が、酸若性を有する、不溶性グルカンに変換され、この不溶性グルカンが、歯面に付着して歯垢を形成し、その中で微生物が増殖し、有機酸を産生することにより、エナメル質に腐敗が起こり、う蝕が発生、進行することが知られている。

このう蝕予防については、かなり前から研究されてきたが、互腐性酸性トリテルペン化合物である、大葉白棠のオレアノール酸、ウルソール酸が *Gase* 活性及び *S. Mutans* に対する特異的抗菌力を示すことが明らかにされ昭和60年の第23回日本

特開平1-290619(2)

小児歯科学会総会において、広島大学小児歯科学講座の野田等によって報告されている。さらに特開昭61-36213号公報には五環性酸性トリテルペン化合物又は、その塩を必須成分として含有する口予防用の口腔用組成物が開示され、好ましい組成物として歯みがき剤、含嗽剤、トローチ剤、塗布液剤、貼り薬、チューインガム等が例示されている。

(発明が解決しようとする課題)

前記の如く、五環性酸性トリテルペン化合物の口予防用としての効果はあきらかであるが、これを実用化してこれらを含有する組成物を製造する場合、できる限り少量の含有により最大の効果をあげることが必要である。前記の第23回日本小児歯科学会総会における報告においては、オレアノール酸、ウルソール酸が水に不溶性であるため、医薬用に使用できないジメチルスルフォキシド(DMSOと称す)を溶媒としており、単にそれらが抗う性質のあることを開示しているにすぎない。又特開昭61-36213号公報には五環性

酸性トリテルペン化合物またはその塩が口予防用としての効果のあることが開示され、さらに実施例において歯り歯磨剤、含嗽剤、トローチ剤、チューインガム、歯磨粉の製造法として、前記化合物又はその塩を他の構成成分と混合する方法が開示されている。

本発明者らは試験、研究の結果、前記化合物を含有実用的な抗う性組成物を製造する場合、他の成分を混合しただけでは、前記化合物の抗う性は必ずしも顕現せず、実用的効果がないことを知り、前記欠点のない実用的な組成物を開発することを目的として研究の結果本発明を完成した。

(課題を解決するための手段)

前記目的を達成するための本発明は、五環性酸性トリテルペン化合物を主成分として含有する抗う性口腔用組成物を製造する方法において、五環性酸性トリテルペン化合物は、あらかじめ医薬用溶媒に完全に溶解せしめた後、他の配合成分と混合することを特徴とする抗う性口腔用組成物の製造法に関する。

の製造法に関する。

本発明者らは、有効成分である五環性酸性トリテルペン化合物がもっている抗う性が、他の成分と混合された歯みがき等の実用的な組成物中において示されない理由について検討した。

五環性酸性トリテルペン化合物は全て水不溶性であり、溶媒にも難溶性であり常規の場合、数ミリigramのものを溶媒1mlに溶解するのにかなりの時間を要する。したがって単に他の成分と混合した場合、たとえ他の成分として溶媒が含まれていても、混合物中では微粉末の状態で存在する可能性が非常に大であり、抗う性効果が十分に発揮されない。

本発明者らは組成物製造の際における混合方法について種々研究の結果、あらかじめ五環性酸性トリテルペン化合物を溶媒に完全に溶解させた後、該溶液を他の組成物成分と混合することにより抗う性効果を十分に示す組成物が得られることを証明した。

溶媒としては経口薬として認められていて、五

環性酸性トリテルペン化合物の溶解度の比較的高いもの、具体的にはエタノール、グリセリン、プロピレングリコール、メントールを例示できる。五環性酸性トリテルペン化合物中とくにオレアノール酸、ウルソール酸が実用的にとくに好ましい。

五環性酸性トリテルペン化合物は一般的に難溶性である。

例えばオレアノール酸の溶解度は常温で良く溶解するエタノールでも0.6g/100mlであり、グリセリンでは、0.015g/100mlと非常に溶解度が低く、且つ完全に溶解するには、かなりの時間を要する。又、この溶解度は温度依存性が高いため、温度が低下すると、五環性酸性トリテルペン化合物が析出し、不溶性となる。

以上のことから、抗う性物質である五環性酸性トリテルペン化合物を、溶解する際には、加熱により完全溶解する必要がある。且つ他の配合成分との混合が終了するまでその状態を保つことが好ましい。この温度は20℃以上であればよいが、

特開第1-290619(3)

好ましくは30〜40℃である。

(発明の効果)

本発明により互鎖性酸性トリテルペン化合物を主成分として含有する実用的な抗う蝕性組成物の製造が可能となった。

(実施例、比較例、試験例)

試験例：

オレアノール酸溶液とオレアノール酸エステルとの不溶性グルカン合成阻害の比較。

炭酸から抽出、生成した純度95%のオレアノール酸400mgを95%40mlに加え、加熱溶解後、水10mlを加えた。この液のオレアノール酸濃度は400γ/mlである。さらに攪拌しながら、冷却すると、過飽和のオレアノール酸の固りがでてくる。この懸濁液50mlを、4,000r.p.m.にて30分遠心分離し、この上澄液を40%950にて10倍希釈してオレアノール酸溶液(イ)を得た。

この液をガスクロマトグラフで測定したところオレアノール酸濃度は200γ/mlであった。

一方、遠心分離沈降物に水を加えて250 mlの懸

グルカン量を測定するため、残りの反応液を遠心機で10,000×g, 30sec遠沈し、その上澄液を5μl同様にスポットし、1-ブタノール：ピリジン：水=6：4：3の溶媒で上昇液にてペーパークロマトグラフィーを行った。

展開後、原点に残ったグルカン相当部分を切りとり、トルエンシンチレーションカウンタース10mlに浸漬し、その放射能を液体シンチレーションカウンタで測定した。不溶性グルカン合成量は乾グルカン量より、水溶性グルカン量を差し引いたものとして算出した。

不溶性グルカン合成の阻害率は、次式により算出した。

$$\text{阻害率}(\%) = \frac{(A - B)}{A} \times 100$$

A：対照の不溶性グルカン合成量

B：試験物質の不溶性グルカン合成量

第1表に示すように不溶性グルカン合成阻害率は、阻害率は71.0%であるのに、懸濁液では認められない。

調整とし、5倍希釈相当とした。この懸濁液(0)のオレアノール酸含量は計算上200γ/mlである。

前記(イ)(8)について下記に示す方法で不溶性グルカン阻害率を測定した結果を第1表に示す。

表 1

	不溶性グルカン阻害率(%)
イ	71.0
ロ	0

不溶性グルカン合成阻害の測定方法

高質となるシェークコースは放射性的のものを用いた。

遠心用プラスチック製サンプリングチューブ(0.1ml)に粗GTase、0.2molリン酸緩衝液(pH8.0), 4.5μl No2 14C-シェークコースおよび抗う蝕性物質溶液を各5μl加え、37℃で反応させた。反応後、生成した不溶性および水溶性グルカン量を測定するため、反応液5μlを濾紙(25×20cm10Y0 No.51)にスポットし、更に水溶

液に抗う蝕性を示すためには、互鎖性酸性トリテルペン化合物は溶解状態に保持されることが必要である。

実施例 1：

試験例と同様にして調整したオレアノール酸100mgをプロピレングリコール100mlに加え、加熱溶解し、オレアノール酸のプロピレングリコール溶液を得た。該溶液に、加熱しつつ水、カラギナン、オレイン酸ナトリウム、パラオキシ安息香酸ブチル及び香料を加え、混合して最終液を調製させた後、第2リン酸カルシウム、ラウリン酸ナトリウムを加えてさらに混合した。得られた組成物の混合割合を第2表に示す。

表 2

成分	(%)	成分	(%)
8171-8180プロピレングリコール	25	8171-8180安息香酸ブチル	0.05
水	29.15	香料	0.5
オラニオン	1.0	第2リン酸カルシウム	42.0
オレイン酸ナトリウム	1.1	ラウリン酸ナトリウム	1.2

特開平1-290619(4)

この組成物は希みがき剤としての構成を有している。

この組成物を水で5倍および10倍に希釈したオレノール酸濃度 300 γ /ml および 150 γ /ml の溶液について不溶性グルカン合成阻害試験を行った。

試験結果を第3表に示す。

第 3 表

	反応時オレノール酸濃度 (γ /ml)	不溶性グルカン合成阻害率 (%)
1	37.5	42.0
2	75.0	74.0
対照	0	0

更に上記試験について抗菌力試験を行った。その結果を第4表に示す。

第 4 表

	NIC (mg/ml) 217-A株
S. Mutans GMZ 178	6.25

ソール酸濃度 320 γ /ml 及び 160 γ /ml の溶液について不溶性グルカン合成阻害試験を行った。結果を第5表に示す。

第 5 表

	反応時オレノール酸濃度 (γ /ml)	不溶性グルカン合成阻害率 (%)
1	40	33.0
2	80	75.0

比較例：

第6表に示す成分より公知の製造法に従って精製希みがきを製造した。

即ち水、グリセリン、カラギーナン、オレイン酸ナトリウム、オレノール酸（同源より抽出生成した純度95%のもの）、パラオキシ安息香酸ブチル及び香料の処方量を計量し、混合して結晶剤を調製したのち、第2リン酸カルシウム、ラウリン酸ナトリウムを加え、更に混合した。

得られた混合剤を水で5倍、10倍、20倍に希釈した溶液について不溶性グルカン合成阻害試験を行った。

なお、S. Mutansに対する抗菌力の測定は次のようにして行った。

即ち抗菌性物質のS. Mutansに対する最小 inhibitory 濃度 (MIC) を測定する。

1.9ml の培養に種々の濃度の抗菌性物質の種々の濃度溶液を 0.1ml 加入し温度 30°C において 18 時間培養し、生育状態を視覚的に分光光度計を用いて 580nm での吸光度として測定した。

実施例 2：

ウルソール酸（広大薬学部にて調製、純度95%のもの）400mg をエタノール250mlに加え、加熱溶解し、その8mlをグリセリン18gに加熱混合した。結晶剤を実施例1と同様に処理して希みがき剤としての構成を有する組成物を得た。得られた組成物の混合割合はオレノール酸のプロピレングリコール溶液25%がウルソール酸のエタノールグリセリン溶液18%、水28.15%が36.15%である以外第2表と全く同様である。

この組成物を水で5倍及び10倍に希釈したウル

各希釈液のオレノール酸含有量は各々、500 γ /ml、250 γ /ml、125 γ /ml である。

結果を第7表、次に上記試験法について抗菌力試験を行った。その結果を第8表に示す。

第 6 表

組 成	(%)	組 成	(%)
第2リン酸カルシウム	42.0	オレノール酸	0.25
グリセリン	18.0	パラオキシ安息香酸ブチル	0.05
オレイン酸ナトリウム	1.2	香 料	0.5
オレノール酸ナトリウム	1.1	水	35.9
カラギーナン	1.0		

第 7 表

	反応時オレノール酸濃度 (γ /ml)	不溶性グルカン合成阻害率 (%)
1	31.3	0
2	62.5	9
3	125	5

特開平1-290619(5)

	阻害率(%)
S. Mutans OMI 116	> 100

本例における組成物は不溶性グルカン合成阻害効果および抗菌力が殆どないことが示されている。

即ちオレアノール酸、ウルソール酸をあらかじめ溶解させた後、他の成分と混合して得られた組成物は不溶性グルカン合成阻害、S. Mutans に対する抗菌作用が認められるのに比し、特にあらかじめ溶解に溶解せず、全成分と混合して得られた組成物は前記の効果が殆どないことが示されている。

出願人 北海道開発株式会社

代理人 弁護士 福田 武 通

代理人 弁護士 福田 賢 三